

# КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

**А.Л. КОМАРОВ**, д.м.н.,

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии Минздрава России

**Представлен клинический разбор больного с рецидивирующими венозными тромбоэмболическими осложнениями. Даны рекомендации по современным принципам диагностики, выбора лечебной тактики у больных с данной патологией. Большое внимание уделено вопросам антикоагулянтного лечения, неадекватность или отказ от которого приводит к развитию тяжелых, трудноустраняемых последствий.**

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, антикоагулянтное лечение

## CLINICAL DISCUSSION OF A PATIENT WITH RECURRENT VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

**A.L. KOMAROV**, MD, Myasnikov Clinical Cardiology Institute National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

**The article presents a clinical discussion of the patient with recurrent venous thromboembolic complications. It also provides recommendations on modern principles of diagnostics, choice of medical tactics in patients with this pathology. Much attention is paid to the issues of anticoagulant treatment, which inadequacy or failure results in the development of severe, difficultly treatable complications.**

**KEYWORDS:** venous thromboembolic complications, pulmonary embolism, anticoagulant treatment

**В**енозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), являются одной из наиболее актуальных медицинских проблем, что связано с высокой частотой встречаемости и потенциальным риском для здоровья и жизни пациента. Так, по данным крупного исследования VITAE, заболеваемость ВТЭО в развитых странах Европы составляет около 95 случаев на 100 000 человек, а смертность, обусловленная данной патологией, превышает

300 000 случаев в год [1]. Хорошо известна высокая частота рецидивирования ВТЭО. В реальной клинической практике рецидивы возникают у 6–8% больных в течение 3–6 месяцев от начала заболевания, а за десять лет наблюдения накопительная частота повторных ВТЭО достигает 30% [2–3].

Патогенез заболевания определяет абсолютные показания к антикоагулянтной терапии, назначение которой способно снизить частоту рецидивов тромбоэмболий, в т. ч. фатальных, а также предотвратить инвалидиза-

цию, обусловленную формированием посттромбофлебитической болезни вен нижних конечностей и/или хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии [4–6]. Обратной стороной медали является увеличение числа крупных кровотечений. В этом отношении наиболее опасен старт лечения, что связано с назначением более высоких дозировок и/или сменой антикоагулянтного препарата, а также с проявлением скрытых источников кровопотери, среди которых лидирующее место занимает желудочно-кишечный тракт. Показано, что в течение первых трех месяцев серьезные геморрагические осложнения развиваются в среднем у каждого десятого пациента, имеющего дополнительные факторы риска, такие как пожилой возраст, нарушение функции печени/почек, онкологическая патология, прием антитромбоцитарных препаратов, анемия и т. д. [4]. Считается, что продленная антикоагуляция, назначаемая по прошествии острого эпизода (с целью вторичной профилактики рецидивов ВТЭО), сопряжена с меньшей вероятностью развития кровотечений. Тем не менее у больных с сопутствующей патологией, определяющей высокий геморрагический риск (*см. выше*), абсолютный прирост данных осложнений на фоне лечения превышает 4% в год [4].

В настоящем клиническом разборе обсуждаются современные подходы, позволяющие добиться улучшения результатов раннего лечения, совершенствования вторичной профилактики ВТЭО и снижения риска развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии.

Больной К., 61 год, госпитализирован в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова в сентябре 2012 г. с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке (ходьба в медленном темпе на дистанцию до 50 м). Считает себя больным с июля 2012 г., когда без видимых причин стали беспокоить боли и оте-

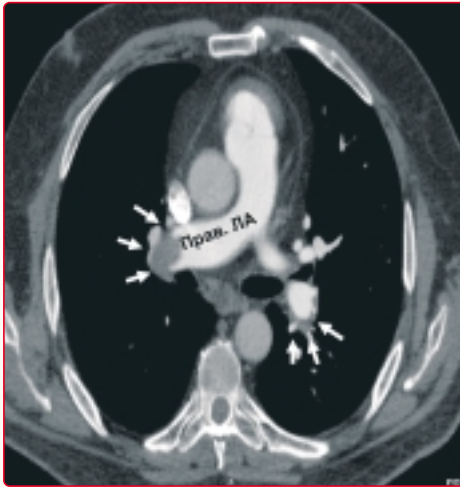
чность левой голени. Обращался в поликлинику по месту жительства, однако никакого обследования и лечения (за исключением препаратов венотонического действия) рекомендовано не было. Начиная со второй половины августа 2012 г. появилась одышка, постепенно прогрессирующая вплоть до ограничения повседневной физической активности. Трижды отмечал эпизоды выраженной одышки в покое, длившиеся около 1–2 часов, сопровождавшиеся слабостью, холодным потом, последний из которых был накануне госпитализации.

При осмотре в приемном отделении: лежит низко, одышки в покое нет, ЧСС (частота сердечных сокращений) = 80 уд/мин, АД (артериальное давление) = 110/70 мм рт. ст. Электрокардиографическое исследование не выявило значимых отклонений от нормы. При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКг) обнаружена высокая легочная гипертензия (СДЛА (систолическое давление в легочной артерии) 85 мм рт. ст.), умеренная дилатация правых отделов сердца (правое предсердие 19 мм, правый желудочек 38 мм) и трикуспидальная регургитация 2 ст. В клиническом и биохимическом анализах крови — без значимых отклонений, уровень тропонина Т не повышен, клиренс креатинина 80 мл/мин. При рентгенографии грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено.

Учитывая серию эпизодов одышки, наличие высокой легочной гипертензии, односторонней болезненности и отека левой голени, была заподозрена рецидивирующая ТЭЛА с предполагаемым источником эмболии в глубоких венах левой нижней конечности. Следует, однако, помнить, что клинические симптомы ТЭЛА разнообразны и мало специфичны, а результатов «рутинных» инструментальных исследований (ЭКГ, рентгенография и т. п.) недостаточно для подтверждения или исключения данного диагноза. В этой связи весьма показательными

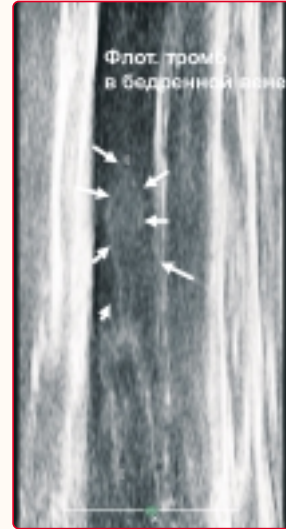
**РИСУНОК 1. Верификация диагноза ВТЭО**

МСКТ-пульмонография



Множественная двухсторонняя эмболия  
ветвей легочной артерии

УЗДС вен н/к



Тромбоз нижней трети бедренной вены,  
подколенной и задней большеберцовой вены

являются результаты многоцентрового регистра EMPEROR в США, выполненного на базе 22 отделений неотложной медицинской помощи, куда в общей сложности было госпитализировано 2 408 больных с клиническими симптомами, заставившими подозревать ТЭЛА [7]. По данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий (МСКТ), диагноз ТЭЛА был подтвержден лишь в 60% случаев. При этом частота одышки, кровохарканья, плевральных болей в грудной клетке и других симптомов, традиционно ассоциирующихся с ТЭЛА, не различались в группах больных с подтвержденным или отвергнутым диагнозом. Таким образом, еще раз подчеркнем, что симптомов, позволяющих с абсолютной уверенностью говорить о наличии ТЭЛА, нет, и, в соответствии с Европейскими [3] и Российскими [6] рекомендациями, для подтверждения и/или исключения ТЭЛА следует ори-

ентироваться на результаты МСКТ легочных артерий, вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких, компрессионного ультразвукового дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей (УЗДС).

По данным МСКТ-пульмонографии (рис. 1) у пациента оказалась множественная двухсторонняя эмболия ветвей легочной артерии: окклюзия правой легочной артерии и более дистальное поражение бассейна левой легочной артерии с вовлечением долевых и сегментарных ветвей (указаны стрелками). При УЗДС обнаружен восходящий тромбоз до уровня общей бедренной вены слева с флотирующим участком протяженностью около 3 см.

Таким образом, наличие тромбоза глубоких вен, осложненного рецидивирующей ТЭЛА, сомнений не вызывало. Впрочем, данный диагноз был установлен довольно поздно — через месяц от начала первых симптомов заболевания.

К сожалению, описанный нами случай поздней диагностики ВТЭО и, соответственно, отсутствия своевременного антитромботического лечения достаточно типичен не только для России, но и для других европейских стран. Приходится констатировать отсутствие должной настороженности в отношении венозного тромбоза и его последствий вне хирургического стационара (т. е. у врачей общей практики и терапевтов). Так, по данным упоминавшегося выше исследования VITAE [1], среди больных, умерших от ТЭЛА, лишь 7% получало антикоагулянты. В 59% случаев развитию ТЭЛА предшествовал нелеченый тромбоз глубоких вен нижних конечностей, а у остальных 34% больных первым и единственным проявлением ТЭЛА была внезапная смерть, а диагноз был установлен только при вскрытии.

Как известно, стратегия лечения ТЭЛА определяется ближайшим (в течение периода госпитализации или первых 30 дней) риском развития смертельных исходов. Вопросы стратификации риска подробно изложены в соответствующих разделах российского и международных руководств по лечению ТЭЛА [3, 5, 6]. Применительно к описанию настоящего клинического случая считаем нужным отметить отсутствие показаний для тромболитика и/или катетерных вмешательств (стабильная гемодинамика без гипотонии и шока, отсутствие маркеров повреждения миокарда), а также нецелесообразность имплантации кава-фильтра, учитывая предполагаемое назначение и ожидаемую эффективность надлежущей антикоагулянтной терапии.

В течение многих лет «стандартная» схема лечения острого эпизода ТЭЛА подразумевала назначение лечебных доз парентерального антикоагулянта (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин либо фондапаринукс) с одновременным началом терапии варфарином [8]. Как известно, адекватное антикоагулянтное действие варфарина развивается

не ранее, чем через 3–5 дней в связи с сохранением в кровотоке факторов свертывания крови, синтезированных до начала приема препарата. Соответственно, длительность совместного применения АВК (антагонисты витамина К) и парентерального антикоагулянта должна составлять как минимум 5 суток, а необходимым условием для прекращения последнего является стабилизация МНО в терапевтическом диапазоне (два близких значения МНО (международное нормализованное отношение), полученные в последовательных определениях с интервалом 1 день) [6]. Подобная тактика была избрана и в отношении обсуждаемого пациента: был назначен эноксапарин в лечебной дозе 1 мг/кг массы тела два раза в сутки и варфарин в начальной дозе 5 мг/сут (более высокие стартовые насыщающие дозы нельзя считать предпочтительными). Обращаем внимание, что в связи с высокой клинической вероятностью ТЭЛА первая доза эноксапарина была назначена при поступлении, не дожидаясь результатов инструментальных тестов, подтвердивших данный диагноз.

Варфарин традиционно считается малоудобным препаратом, что связано с множеством лекарственных и пищевых взаимодействий, высокой вариабельностью дозировок, которые затруднительно предсказать, а также необходимостью частого контроля МНО. Сложности с поддержанием целевого уровня антикоагуляции у больных, получающих варфарин, общеизвестны. Особенно много проблем возникает в начале лечения. По данным исследований, выполненных на различных контингентах больных с использованием разнообразных алгоритмов подбора дозы, включая фармакогенетический, процент времени пребывания МНО в терапевтическом диапазоне обычно не превышал 50% в течение первого месяца терапии [9–11]. Вне целевого диапазона с равной степенью представленности имели

место как высокие, потенциально опасные для развития кровотечений, так и низкие, не защищающие от тромбоза, значения МНО. Последний факт представляется крайне важным применительно к ранним срокам ВТЭО (первые 3—4 недели), поскольку именно на этот период времени приходится максимальное число рецидивов болезни [12].

С целью оптимизировать раннее лечение ВТЭО некоторые авторы предлагали продлять парентеральную фазу антикоагуляции до нескольких недель и, соответственно, откладывать назначение варфарина [13, 14]. По их мнению, это призвано способствовать более быстрому и полному восстановлению проходимости глубоких вен. Тем не менее широкого признания такая тактика не получила из-за опасности развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении и других осложнений. Во всяком случае, на момент госпитализации пациента (2012) эксперты Американской коллегии торакальных врачей (ACCP) вполне определенно высказывались против продления парентеральной фазы антикоагуляции вне специальных показаний, таких как недавнее злокачественное образование или беременность [8].

Как известно, последние полтора десятилетия ознаменовались появлением новых пероральных антикоагулянтов прямого действия (НОАК), призванных составить альтернативу варфарину и гепаринам при лечении и/или профилактике тромбозов различной локализации. На момент госпитализации пациента все три НОАК, доступные в России (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), с успехом использовались у больных с фибрилляцией предсердий. Появились и результаты крупных рандомизированных исследований пациентов с проксимальным тромбозом глубоких вен и ТЭЛА невысокого риска (без шока и гипотонии), свидетельствующие о том, что в

этих ситуациях НОАК как минимум также эффективны и, возможно, более безопасны, чем варфарин. Дизайн исследований был различен (рис. 2).

В частности, дабигатран назначали после предварительного лечения парентеральным антикоагулянтом (тактика, аналогичная АВК), в то время как лечение ривароксабаном и апиксабаном начинали сразу, уменьшая с течением времени лишь дозу препарата. Ни в одном из исследований не проводилось прямое сопоставление НОАК друг с другом, поэтому выводы об их сравнительной эффективности и безопасности сделаны быть не могут.

Применительно к обсуждаемому клиническому случаю представляется логичным более детально обсудить исследование EINSTEIN PE [15] с ривароксабаном, основанием для включения в которое была документированная симптомная ТЭЛА. Исследование EINSTEIN PE — единственное крупное специально запланированное исследование нового орального антикоагулянта (ривароксабана) у пациентов с ТЭЛА, куда было включено более 4 800 пациентов. Специфическими критериями исключения, так или иначе применимыми к исследованиям с другими НОАК, являлось выполнение тромболитизиса (что не позволяло отбирать наиболее тяжелых больных с нестабильной гемодинамикой), а также наличие почечной недостаточности со снижением клиренса креатинина менее 30 мл/мин.

Еще раз обратим внимание на отсутствие парентеральной фазы антикоагуляции для больных, рандомизированных к терапии ривароксабаном, что было вполне обоснованно, учитывая быстрое начало действия препарата. По вполне понятным причинам более 90% больных успело получить тот или иной парентеральный антикоагулянт в течение 48 часов, предшествовавших рандомизации, что, однако, не являлось противопоказанием для пере-

**РИСУНОК 2. НОАК в лечении острого эпизода ВТЭО: дизайн исследований**

Новые анти-коагулянты	Исследование	Больные n	Парентер. фаза	Дозирование НОАК	Длит. лечения
Аликсабан	AMPLIFY <sup>1</sup>	5395 ТГВ: 3532 ТЭЛА: 1836	Нет	10 мг x 2 р/д - 7 дней, затем 5 мг x 2р/д	6 мес
Дабигатран	RE-COVER <sup>2</sup>	2539 ТГВ: 1749 ТЭЛА: 786	НМГ, НФГ, фонда-паринукс ≥5 дней	150 мг x 2 р/д	6 мес
	RE-COVER II <sup>3</sup>	2568 ТГВ: 1750 ТЭЛА: 816			
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT <sup>5</sup>	ТГВ: 3449	Нет	15 мг x 2 р/д – 21 день, Затем 20 мг 1 р/д	3, 6, или 12 мес
	EINSTEIN-PE <sup>6</sup>	ТЭЛА: 4832			

**Особенности: стандартное лечение ВТЭО (парентер. А/К → АВК) в группах сравнения, относительно молодые больные, мало онкологии, нет ТЭЛА высокого риска**

*N Engl J Med 2013;369:799-808. 2. N Engl J Med 2009;361:2342-52; 3. Circulation 2014;129:764-72; 4. N Engl J Med 2013;369:1406-15; 5. N Engl J Med 2010;363:2499-2510. 6. N Engl J Med. 2012;366:1287-97*

хода на ривароксабан. Кроме того, последующий анализ объединенных данных исследований EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE показал, что применение эноксапарина до рандомизации не повлияло на частоту больших кровотечений и рецидивов венозных тромбоемболических осложнений. Еще одной важной особенностью было исходное назначение ривароксабана в специальной дозе 15 мг 2 р/сут с переходом к приему «стандартной» дозы 20 мг/сут через три недели от начала лечения. Причина назначения более высокой стартовой дозы препарата заключается, прежде всего, в высокой угрозе рецидивов, приходящейся на ранний период ТЭЛА. Следует обратить внимание и на то, что в исследованиях с ВТЭО не было модификации дозы ривароксабана в зависимости от клиренса креатинина, как это положено делать у больных с фибрилляцией предсердий.

Период лечения составил в среднем 215 дней. Частота первичной конечной точки, определенной как сумма всех рецидивов ВТЭО, была низкой и не различалась между группами ривароксабана и варфарина, соответственно, 2,1% и 1,8%. Не было различий и по отдельным ее компонентам, включая фатальную и нефатальную ТЭЛА, ТГВ и т.д. Интересным представляется анализ когорты больных (n = 321), включенных в исследования EINSTEIN, у которых по завершении приема высокой дозы ривароксабана (т. е. спустя 21 день) была выполнена повторная МСКТ или вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия [16]. В 88% случаев был обнаружен полный или частичный регресс тромбов в легочном русле, и только у 12% больных состояние легочных артерий не перетерпело значимых изменений. Отличий в отношении частоты полной и частичной резорбции тромбов в группах, получавших ри-



вароксабан и эноксапарин/АВК, выявлено не было.

Частота крупных кровотечений была в исследовании EINSTEIN PE относительно невелика. Тем не менее в группе ривароксабана они встречались в два раза реже в сравнении с варфарином: 1,1% против 2,2%, ОР = 0,49 (0,31—0,79),  $p = 0,003$ . Это различие было достигнуто главным образом за счет меньшей частоты нефатальных кровотечений в критический орган (интракраниальных, интраокулярных, интраперикардиальных и т. д.). Следует обратить внимание на отсутствие избыточного риска кровотечений в первые три недели, когда использовалась высокая доза ривароксабана, а также на последующее расхождение накопительных кривых крупных кровотечений в пользу данного препарата в течение всего периода рандомизированного лечения. Интерес представляют результаты объединенного анализа исследований EINSTEIN PE и EINSTEIN DVT в группе пациентов с рецидивирующими тромбозами. В исследования были включены 1610 пациентов, уже имевших эпизод ВТЭО в анамнезе; у 11 пациентов (1,4%) из 791 в группе ривароксабана и у 25 (3,1%) из 819 в группе эноксапарин/АВК было зафиксировано повторное венозное тромбоемболическое осложнение ОР = 0,45; 95% ДИ 0,22—0,91 при сопоставимой частоте больших кровотечений. Показатель чистой клинической выгоды в группе пациентов, получавших ривароксабан, был статистически значимо лучше, чем в группе сравнения, ОР = 0,52; 95% ДИ 0,31—0,9. Данный субанализ демонстрирует превосходящую эффективность ривароксабана у пациентов с ВТЭО в анамнезе в сравнении с эноксапарин/АВК.

Результаты исследований с НОАК нашли отражение в рекомендациях АССР 2012 г. [8], впервые допустивших НОАК, по крайней мере, дабигатран и ривароксабан, для лечения боль-

ных проксимальным ТГВ и/или ТЭЛА. В 2011—2012 гг. показания к лечению ВТЭО для дабигатрана и ривароксабана были зарегистрированы и в странах Европейского Союза (результаты исследований с аликсабаном и соответствующие разрешительные документы были опубликованы год спустя). Рекомендациями ESC 2014 г. [3] все НОАК разрешены к использованию наравне с варфарином у больных ТЭЛА невысокого риска (т.е. без шока и гипотонии), не имеющих тяжелой почечной недостаточности. И наконец, в 2016 г. обновилась рекомендация АССР [4], в соответствии с которыми предложено отдавать предпочтение НОАК в сравнении с АВК при лечении ВТЭО.

К сожалению, на момент госпитализации пациента ни один из НОАК не был зарегистрирован в РФ для лечения ВТЭО, и поэтому, как уже было сказано выше, больному был назначен эноксапарин с переходом на антагонисты витамина К, прием которых следовало продолжать не менее 3 месяцев. Ряд экспертных организаций предлагает продление обязательного периода лечения до 6 месяцев [5, 6], особенно при массивном проксимальном ВТЭО, что и было предписано пациенту. По окончании 6-месячного курса лечения отмечена существенная положительная динамика в виде практически полного исчезновения одышки, уменьшения систолического давления в легочной артерии до 50 мм рт. ст. и восстановления кровотока в глубоких венах нижней конечности с сохранением, однако, «старых» пристеночных тромбов в подколенной и дистальном отделе глубокой бедренной вены.

После завершения (с относительно неплохими результатами) обязательного курса лечения требовалось определить целесообразность дальнейшего приема антикоагулянтов. Правильный выбор тактики продленной антитромботической терапии (т.е. терапии, направленной на вторичную профилактику ВТЭО)

очень важен, принимая во внимание относительно высокую вероятность рецидивирования ВТЭО после отмены антикоагулянтов. Создается впечатление, что увеличение продолжительности ранней фазы лечения на тот или иной конкретный срок не способно предотвратить возникновение поздних рецидивов болезни. Так, в одном из проспективных исследований [18] суммарная частота рецидивов за три года наблюдения была абсолютно одинакова в группах больных, получавших варфарин в течение трех или двенадцати месяцев после эпизода ВТЭО. Еще в одном исследовании — PADIS-PE [19] период антикоагуляции был удлинён до двух лет в сравнении со стандартными шестью месяцами лечения. Практически сразу после прекращения терапии антикоагулянтами отмечалась реактивация тромботического процесса, и к концу сорока двух месяцев наблюдения накопительная частота ВТЭО превысила 20% в группах больных, рандомизированных как для стандартного, так и для более продолжительного лечения.

Таким образом, есть основание считать, что ВТЭО представляет собой хроническую болезнь, требующую постоянной профилактики.

Исключение составляют тромбозы и эмболии, спровоцированные обратимыми факторами риска (например, травмой, ортопедической операцией и т. д.), для лечения которых, как правило, достаточно минимального курса антикоагуляции продолжительностью 3 месяца (в некоторых случаях срок терапии составляет 6 месяцев). Наиболее уязвимой категорией являются больные с рецидивирующими эпизодами ВТЭО и/или сохраняющимся серьезным фактором риска (например, онкологией). В этой ситуации (при отсутствии явных противопоказаний) целесообразно продлить прием антикоагулянтов на неопределенно долгий срок [3–6].

При впервые возникшем неспровоцированном ВТЭО, как это имело место у обсуждаемого больного, рекомендации в отношении продолжительности лечения носят менее категоричный характер. Считается, что после окончания обязательного курса следует оценить соотношение пользы и риска от продолжения использования антикоагулянтов [3].

Наличие антифосфолипидного синдрома и некоторых редко встречающихся врожденных тромбофилий (дефициты антитромбина III,

**ТАБЛИЦА. Факторы, связанные с развитием рецидивов ВТЭО**

•	Имобилизация
•	Онкологическое заболевание
•	Хроническая обструктивная болезнь легких
•	Мужской пол
•	Ожирение
•	Отягощенная наследственность (ТГВ)
•	Врожденные и приобретенные тромбофилии (антифосфолипидный синдром, дефициты протеинов С и S, гомозиготность по фактору V Лейден или протромбину G20210A)
•	Перенесенная симптомная ТЭЛА
•	Повышенный уровень Д-димера после прекращения антикоагуляции
•	Остаточный тромбоз в проксимальных венах (плохая реканализация)



протеинов С и S) увеличивают вероятность рецидивирования тромбоза (*табл.*). Некоторые экспертные организации предлагают осуществлять и более широкий генетический скрининг тромбофилий. Речь идет о гомозиготном носительстве мутаций фактора V Лейден, гена протромбина и, возможно, в генах цикла обмена гомоцистеина. Целесообразность рутинного поиска указанных выше коагуляционных факторов риска не доказана. Возможно, он имеет смысл для лиц моложе 40–50 лет, у которых тромбоз развился (и тем более рецидивировал) без видимых причин [20].

Нельзя забывать и о других факторах, традиционно связываемых с развитием рецидивов ВТЭО, — активном онкологическом заболевании, остаточном тромбозе в проксимальных венах (как это было у обсуждаемого пациента), высоком уровне Д-димера после прекращения антикоагуляции, ожирении, сохраняющейся иммобилизации и т. д. (*табл.*).

На протяжении последних лет были неоднократные попытки объединить те или иные факторы риска в прогностические модели (HERDOO2, Vienna, DASH и др.), разрабатываемые для определения оптимальной продолжительности антикоагулянтного лечения. К сожалению, ни одна из этих моделей не рекомендована для использования в повседневной практики по причине относительно невысокой прогностической ценности [21].

С практической точки зрения весьма рациональной представляется позиция экспертов АССР [4, 8], которые предлагают не тратить время и финансы на поиск дополнительных факторов риска (в т. ч. генетических), а ориентироваться главным образом на кровотечение и переносимость антикоагулянтной терапии. Для больных с первым эпизодом неспровоцированного проксимального ТГВ/ТЭЛА при низком/умеренном риске кровотечений

эксперты предлагают прием антикоагулянтов без определенной даты прекращения с периодической (около 1 раза в год) оценкой соотношения риска и пользы от продления лечения.

Именно такая тактика и была избрана в отношении нашего пациента. Заметим лишь, что большой крайне негативно относился к неопределенно долгому приему варфарина, в связи с чем обсуждалась возможность продленной терапии с использованием НОАК. Все НОАК изучались в т. ч. и при вторичной профилактике ВТЭО. При сравнении с плацебо применение любого НОАК оказалось относительно безопасным и высокоэффективным в отношении профилактики рецидивов ВТЭО.

На момент решения вопроса о продолжении лечения применительно к обсуждаемому больному (август 2013 г.) в РФ уже были зарегистрированы показания для назначения ривароксабана, в т. ч. с целью вторичной профилактики ВТЭО. Напомним, что в исследовании EINSTEIN-EXTENSION [17] продленное на 12 месяцев лечение ривароксабаном в дозе 20 мг/сут вместо плацебо позволило предотвратить развитие рецидива ВТЭО у одного из 17 больных. За этот же период времени только у одного из 141 больного был зарегистрирован эпизод нефатального клинически значимого кровотечения. Таким образом, мы имели все основания для назначения ривароксабана, что и было предписано пациенту.

Указанная терапия продолжалась в течение года без видимых проблем. Тем не менее осенью 2014 г. больной сообщил о нежелании продолжать лечение, мотивируя свой отказ хорошим самочувствием и отсутствием рецидивов болезни. Было выполнено контрольное обследование, по данным которого сохранялась небольшая легочная гипертензия (40 мм рт. ст.) и реканализованный тромб в подколенной вене. Уровень Д-димера был в норме. Та-

ким образом, было крайне сложно мотивировать больного для дальнейшего приема антикоагулянтов. Данная ситуация является весьма типичной. Так, по данным крупного регистра RIETE (n = 6 944) [24], более чем у половины больных с неспровоцированным ВТЭО удается продолжить антикоагулянт в течение первого года от момента ВТЭО. Однако по прошествии еще одного года ситуация существенно менялась, и приверженность к антикоагулянтной терапии падала до 20%.

В поликлинике по месту жительства вместо ривароксабана был рекомендован аспирин. Действительно, по данным исследований ASPIRE [25] и WARFASA [26], у больных с неспровоцированным эпизодом ВТЭО терапия аспирином 100 мг/сут, начатая после окончания основного 6—18-месячного курса лечения АВК, снижала риск всех серьезных сосудистых событий, включая рецидивы ВТЭО, не увеличивая при этом вероятность развития значимых кровотечений. Современные европейские рекомендации [3] допускают возможность вторичной профилактики аспирином, указывая при этом, что подобное лечение допустимо лишь у больных, отказывающихся принимать или не переносящих любой пероральный антикоагулянт, что и имело место у обсуждаемого больного.

Мы хорошо осознавали всю потенциальную опасность такого подхода и рекомендовали больному определять в динамике уровень Д-димера после отмены антикоагулянтной терапии. Основанием для такого предписания стали результаты исследования PROLONG, 2006 г. [27], в котором было показано, что высокий уровень Д-димера через месяц после прекращения приема антикоагулянтов ассоциировался с более чем двукратным увеличением риска рецидивов ВТЭО. Спустя восемь лет результаты PROLONG были подтверждены в крупном когортном исследовании, включив-

шем более 1000 больных, наблюдавшихся на протяжении 720 дней [28]. В течение этого периода времени рецидивы ВТЭО развивались в три раза чаще у лиц, имевших высокий уровень Д-димера после отмены лечения. Единственным отличием от PROLONG состояло в том, что авторы сочли необходимым определять уровень Д-димера в динамике на протяжении длительного времени — 3 месяцев, справедливо полагая, что реактивация тромбоза может возникнуть в более поздние сроки после прекращения антикоагулянтов.

В обсуждаемом клиническом примере уровень Д-димера через месяц после прекращения лечения оставался в пределах нормы. Через 2 месяца уровень Д-димера был определен повторно, обнаружено превышение верхней границы нормы более чем в три раза. Выполненное УЗДС показало распространение тромба проксимально на нижнюю треть бедренной вены и появление свежих тромбов в системе большой подкожной вены. Дальнейшая тактика лечения не вызвала сомнений. Был возобновлен привычный для больного ривароксабан 15 мг 2 р/сут с последующим (через 3 недели) уменьшением дозы до 20 мг/сут, которую нужно было принимать неопределенно долго.

Такое лечение продолжалось в течение 9 месяцев, по прошествии которых больной стал отмечать постепенно учащающиеся эпизоды появления крови в утренней порции мочи. УЗИ почек выявило мелкие конкременты, не требующие какого-либо вмешательства; простата и мочевого пузыря — без видимых изменений, уровень простатспецифического антигена был в норме. Урологи не считали необходимым более углубленное обследование и связали гематурию с самим фактом приема антикоагулянтов.

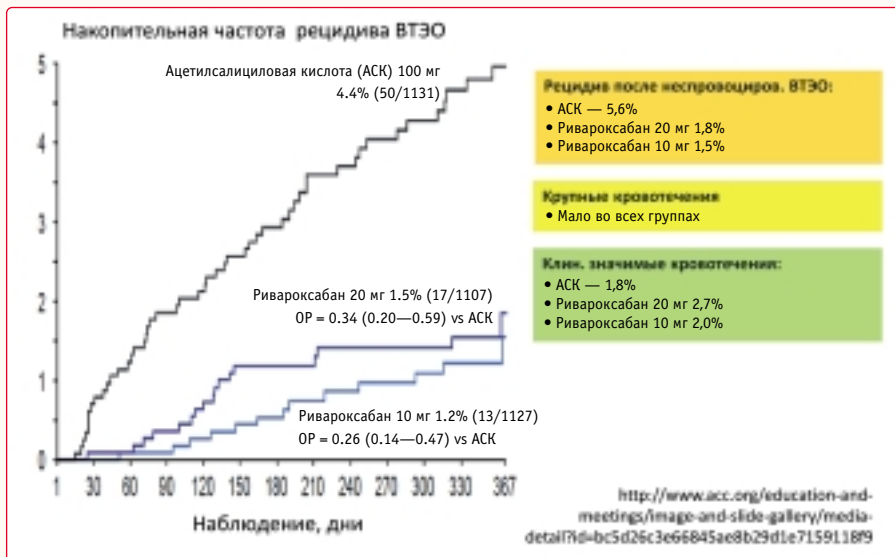
Действительно, те или иные эпизоды кровотечений, не имеющие существенного клинического значения, встречаются по меньшей

мере у трети больных, принимающих анти-тромботические препараты [29, 30]. По данным коагуляционных клиник [29], наиболее частыми являются гематурия, подкожные гематомы, геморроидальные кровотечения и т. д. Обычно такие кровотечения склонны к рецидивированию на протяжении всего периода лечения, в связи с чем они получили название «надоедливых» или «досадных». Эти кровотечения существенно снижают качество жизни, однако их нельзя рассматривать в качестве предикторов более серьезных, в т. ч. опасных для жизни геморрагий. По мнению экспертов Европейского общества кардиологов [31], «досадные» кровотечения не являются основанием для отказа от анти тромботической терапии. Необходим лишь обычный контроль модифицируемых факторов риска кровотечений, а также возможное устранение их явных источников (например, при геморрое, патологии ЛОР-органов и др.).

Применительно к обсуждаемому пациенту также могло быть рассмотрено снижение дозы антикоагулянтного препарата. В частности, в исследовании AMPLIFY EXT продленное лечение апиксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/сут оказалось столь же эффективным, но более безопасным, чем 5 мг 2 р/сут [32]. В этой связи именно доза апиксабана 2,5 мг рекомендована для длительной вторичной профилактики ВТЭО [3]. Снижение дозы ривароксабана в этой клинической ситуации пока не предусмотрено действующей инструкцией к медицинскому применению. Тем не менее подобная тактика могла бы оказаться вполне логичной, принимая во внимание результаты исследования EINSTEIN CHOICE, представленные на сессии американского колледжа кардиологов в 2017 г. (рис. 3) [33, 34].

В этом исследовании сравнивались три режима продленного лечения ВТЭО: ривароксабан 20 мг/сут (такая доза предписана действу-

**РИСУНОК 3. Исследование EINSTEIN CHOICE. Основные результаты**



ющими рекомендациями), ривароксабан 10 мг/сут (доза, не зарегистрированная для длительной профилактики рецидивов ВТЭО) и аспирин 100 мг/сут. Как и в случае с нашим пациентом, было продемонстрировано, что аспирин не может являться альтернативой антикоагулянтам при вторичной профилактике ВТЭО. Исходы лечения аспирином оказались наиболее неблагоприятными у больных с неспровоцированным ВТЭО. Частота рецидивов в этой подгруппе на фоне аспирина составила 5,6% против, соответственно, 1,5% и 1,8% для доз ривароксабана 20 и 10 мг. Как видно, обе дозы ривароксабана оказались сопоставимы в отношении профилактики тромботических эпизодов. При этом имелась тенденция, хотя и статистически недостоверная, к дозозависимому снижению риска клинически значимых кровотечений: 2,7% против 2,0%, ОР 1,4 (ДИ 0,81–2,43). По заключению исследователей ривароксабан 10 мг/сут может стать еще одной опцией при вторичной профилактике ВТЭО после внесения соответствующих изменений в инструкцию по медицинскому применению ривароксабана.

Мы не пошли по пути уменьшения дозы или смены антикоагулянта, как это предлагали сделать урологи. В первую очередь настораживал тот факт, что эпизоды гематурии возникли не сразу (как это было бы типично для «досадных» кровотечений), а спустя многие месяцы от начала лечения. Мы настояли на проведении углубленного урологического обследования, включающего цистоскопию, при которой была выявлена выстилающая стенку мочевого пузыря аденокарцинома, не визуализировавшаяся при УЗИ.

В этой связи считаем необходимым еще раз напомнить о потенциальной связи неспровоцированного венозного тромбоза с возможным онкологическим процессом. На сегодняшний день целесообразность активного по-

иска «скрытого» рака у больных с неспровоцированным ВТЭО не доказана [35]. Эксперты ESC [3] предлагают ограничить скрининг тщательным сбором анамнеза, осмотром, стандартными лабораторными тестами и рентгенографией грудной клетки. Другие экспертные организации [36], меньше ориентируясь на экономическую целесообразность, предлагают расширенный, специфичный для возраста и пола скрининг, включающий обследование женской половой сферы, молочных желез, простаты и кишечника. Очевидно, что в ряде случаев подобная тактика может оказаться вполне оправданной.

Возвращаясь к нашему пациенту, отметим, что в соответствии с международными рекомендациями, развитие ВТЭО на фоне активного онкологического процесса подразумевает назначение низкомолекулярного гепарина (НМГ) в качестве препарата выбора, по крайней мере, в течение первых трех-шести месяцев [3–6]. Доказано, что такое лечение имеет преимущества перед варфарином в отношении профилактики рецидивов ВТЭО. Исследования с НОАК включали очень небольшое число больных с ВТЭО на фоне рака. Метаанализ исследований, объединивший в общей сложности 2310 таких пациентов, показал одинаковую эффективность НОАК и АВК [37]. Прямых сопоставлений НОАК и НМГ, являющегося эталоном в этой клинической ситуации, пока не было. Тем не менее Британский комитет по стандартам в гематологии [38] допустил в 2015 г. возможность использования НОАК в качестве приемлемой альтернативы НМГ, если назначение последних по каким-то причинам плохо применимо, а антикоагуляция показана. При этом, безусловно, следует иметь в виду вероятные недостатки НОАК применительно к раку: нарушение абсорбции (на фоне рвоты), потенциальное взаимодействие с противоопухолевыми препаратами и т. д. Таким образом,





роль НОАК в профилактике и лечении тромбозов, ассоциированных с раком, в т. ч. на фоне химиотерапии, до конца не определена. В то же время имеется значительное число текущих исследовательских программ (например, CALLISTO [39]), завершение которых, возможно, позволит открыть новые перспективы для НОАК у данной категории больных.

Завершая настоящий разбор, отметим, что больному была выполнена успешная операция, проведены два курса химиотерапии, по окончании которых через полгода был отменен НМГ и возобновлен прием ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в день.

## Заключение

- Представляя клинический разбор больного с тромбозом глубоких вен и тромбоэмболией легочной артерии, мы считаем необходимым продемонстрировать необходимость своевременной диагностики болезни и важность адекватной антикоагулянтной терапии, назначение которой позволяет избежать тяжелых, трудно устранимых осложнений.
- Следует иметь в виду высокую вероятность рецидивирования ВТЭО. Поэтому при определении оптимальной продолжительности антикоагуляции у конкретного больного чрезвычайно важно оценить риск кровотечений, а также провести скрининг всех возможных факторов,

так или иначе связанных с тромбообразованием. Одним из таких факторов является Д-димер, высокий уровень которого после отмены антикоагулянтов является высокозначимым предиктором повторных эпизодов ВТЭО.

- На сегодняшний день спектр лекарств, используемых для лечения и вторичной профилактики ВТЭО, достаточно широк и включает гепарины, АВК и все доступные в России НОАК. Вне специальных показаний, связанных, например, с онкологической патологией, предпочтение, вероятно, следует отдавать НОАК, применение которых, по сравнению с АВК, является более удобным и безопасным. Аспирин не может рассматриваться в качестве адекватной альтернативы любому антикоагулянту.
- Ривароксабан может служить эффективной и безопасной альтернативой терапии эноксапарином/АВК у пациентов с ТЭЛА, протекающей без гемодинамических нарушений и шока как в острый период, так и при длительной профилактике.
- Малые, т. н. «досадные», кровотечения сопровождают любую антикоагулянтную терапию и не являются формальным поводом для ее прекращения. Данное утверждение, однако, не означает отказа от обследования, направленного на выявление и возможное устранение их источника (мочеполовая система, кишечник, ЛОР-органы и т. д.).



## ИСТОЧНИКИ

1. VTE Impact Assessment Group in Europe. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98: 756–764.
2. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost*, 2014 Aug, 112(2): 255-63. Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S.
3. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
4. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.
5. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: 1788-1830.



6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. *Флебология*, 2015, 4(выпуск 2).
7. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*, 2011 Feb 8, 57(6): 700-6.
8. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2)(Suppl): e419S–e494S
9. Schulman S, Kakkar A, Goldhaber S et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation*, 2014, 129: 764-772.
10. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. The EINSTEIN–PE Investigators. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1287-97.
11. Kimmel SE, French B, Kasner SE et al. A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2283-93.
12. Limone BL, Hernandez AV, Michalak D, Bookhart BK, Coleman CI. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res.*, 2013 Oct, 132(4): 420-6.
13. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Ермолина О.В., Балахонова Т.В., Кириенко А.И. Улучшение реканализации глубоких вен и «исходы» венозных тромбозомболических осложнений при продленной терапии эноксапарином. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2011, 17(1): 87-96.
14. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Кириенко А.И., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Ермолина О.В., Балахонова Т.В., Андрияшкин В.В., Леонтьев С.Г. Варфарин или эноксапарин: что назначить больному венозным тромбозом в первый месяц лечения? *Терапевтический архив*, 2009, 81(9): 57-61.
15. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. The EINSTEIN–PE Investigators. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1287-97.
16. van Es J, Douma RA, Kamphuisen PW et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost.*, 2013 Apr, 11(4): 679-85.
17. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2499-510.
18. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*, 2001 Jul 19, 345(3): 165-9.
19. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015 Jul 7, 314(1): 31-40.
20. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. European Genetics foundation, Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, International Union of Angiology, Mediterranean League on Thromboembolism. *Int Angiol*, 2005 Mar, 24(1): 1-26.
21. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open*, 2016 May 6, 6(5): e011190. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011190.
22. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013 Feb 21, 368(8): 709-18.
23. Raskob G, Ageno W, Cohen AT, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol*, 2016 May, 3(5): e228-36.
24. Ageno W, Samperiz A, Caballero R, Dentali F, Di Micco P, Prandoni P, Becattini C, Uresandi F, Verhamme P, Monreal M, RIETE investigators. Duration of anticoagulation after venous thromboembolism in real world clinical practice. *Thromb Res*, 2015 Apr, 135(4): 666-72.
25. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1979-87.
26. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1959-67.
27. Palareti G1, Cosmi B, Legnani C et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*, 2006 Oct 26, 355(17): 1780-9.

28. Palareti G, Cosmi B, Legnani C et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*, 2014 Jul 10, 124(2): 196-203.
29. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*, 1996 Aug 17, 348(9025): 423-8.
30. Морева О.В., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. Факторы риска рецидива кровотечений при терапевтических значениях международного нормализованного отношения у больных, длительно получающих варфарин. *Кардиология*, 2016, 56(2): 40-46.
31. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on *Thrombosis European Heart Journal*, 2016, 0: 1–11. doi: 10.1093/eurheartj/ehw454.
32. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21, 368(8): 699-708.
33. <http://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=bc5d26c3e66845ae8b29d1e7159118f9>.
34. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al for EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2017 Mar 30, 376(13): 1211-1222.
35. Marc Carrier, Alejandro Lazo\_Langner, Sudeep Shivakumar et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2015, 373: 697-704.
36. Alok A. Khorana, Marc Carrier, David A. Garcia, Y. Lee. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41: 81–91.
37. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, 2014, 134(6): 1214–1219.
38. Watson HG, Keeling DM, Laffan M et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *British Journal of Haematology*, 2015, 170: 640–648.
39. Bayer Pharma AG. Bayer Extends Clinical Investigation of Xarelto® for the Prevention and Treatment of Life-Threatening Blood Clots in Patients with Cancer (Press Release). Available at: <https://www.xarelto.com/en/resources/newsfeed/bayer-extends-clinical-investigation-of-xarelto-for-the-prevention-and-treatment-of-life-threatening-blood-clots-in-patients-with-cancer/>. Accessed May 18, 2016.